Lane Medical Library

Über hämolytischen Ikterus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von

Gustav Picard

aus

Sontheim a. N.

1928

Walldorf bei Heidelberg
Buchdruckerei Friedr. Lamade

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153303_0223

Über hämolytischen Ikterus.

Zwei Fälle von hämolytischem Ikterus, die an der Chirurgischen Universitätsklinik zu Heidelberg beobachtet wurden, geben mir Veranlassung, auf dieses nicht eben häufig vorkommende Krankheitsbild näher einzugehen.

Als erster beschrieb *Minkowski* aus einer Reihe von Erkrankungen, bei denen trotz Bestehens einer ikterischen Verfärbung keinerlei Hindernis in den abführenden Gallenwegen gefunden werden konnte, einen Typus, der in seiner Symptomatologie besonders charakteristisch war. Minkowski fand, daß sich in einem speziellen Falle das Krankheitsbild in einer Familie durch 3 Generationen hindurch verfolgen ließ. Neben einer grossen Leber war in allen Fällen ein ausgeprägter Milztumor nachweisbar. Obwohl bei einigen Familenmitgliedern die Skleren stark icterisch verfärbt waren, fehlte merkwürdigerweise jede Spur von Gallenfarbstoff im Harn. Der Stuhl war nie entfärbt. Zufällig starb nun ein Mitglied der Familie an einer Pneumonie. Bei der Sektion ergab sich u. a. folgender Befund:

Die Gallengänge waren völlig frei, in der Gallenblase fand sich ein Bilirubinstein, der keinerlei Hindernis darstellte. Die Leber war makroskopisch intakt, histologisch bot sich kein Anhalt für irgendwelche Wucherungs- oder Schrumpfungserscheinungen des Interstitiums. Die Leberzellen bargen reichlich eisenfreies Pigment, die stark hyperplastische und hyperämische Milz wog 1 kg.

An den Nieren konnte man schon makroskopisch eine bräunliche Pigmentation erkennen, die auf das Vorhandensein von Eisen hinwies. In der Tat gelang es auch Minkowski, aus der Asche einer Niere etwa 0,5 g Eisen rein darzustellen.

Bereits 2 Jahre früher, im Jahre 1898, hatten die französischen Kliniker *Levy* und *Hayem* einen länger bestehenden Ikterus mit Milztumor beschrieben. Diese Tatsache führte naturgemäß zu einem Prioritätsstreit zwischen dem deutschen und den französischen Forschern. Von entscheidender Bedeutung in der Beurteilung dieser Frage ist schon allein der Titel der Arbeit Hayems: »De l'ictère infectieux chronique splenomegalique«. Also ein Beweis dafür, daß Hayem bei dem von ihm beschriebenen Fall eine bakterielle Infektion der Gallenwege als Ursache annahm. Es könnte sich also hier nur um die Form des „erworbenen hämolytischen Ikterus" handeln.

Späterhin haben verschiedene deutsche (*Bettmann, Krannhals, Lichtwitz* u. a.) sowie französische Autoren (*Gilbert, Custoigne, Lereboullet*) Fälle beschrieben, die teils dem Typus Minkowski, teils dem Typus Hayem nahestehen. Im Jahre 1907 gelang es dann *Widal*, von der kongenital familiären Form des Krankheitsbildes die des erworbenen hämolitischen Ikterus abzugrenzen.

Bevor wir nun näher auf die Symptomatologie, pathologische Anatomie, Pathogenese und Therapie des hämolytischen Ikterus eingehen, sei noch kurz in Anbetracht der Bedeutung des Milztumors für das Krankheitsbild auf die physiologische Wertigkeit der Milz hingewiesen: Die Speisung aus einer ergiebigen Arterie, die Möglichkeit des Blutdurchflusses durch ein streckenweise besonders eingescheidetes *(Weidenreich)* und kontraktiles *(Eppinger)* Kapillarsystem sowie die Möglichkeit des Blutabflusses in die rote Pulpa bezeichnen die menschliche Milz als Blutlymphdrüse, die Abgabe des Venenblutes zum Mischblut der Pfortader und die Anschwellung während der Verdauung läßt sie als intermediäres Stoffwechselorgan erscheinen, die Lymphozythenbildung im Follikelapparat charakterisiert sie als produktive Lymphdrüse, endlich weist die bedeutende Entwicklung des sogenannten reticuloendothelialen Zellapparates auf eine funktionelle Zusammengehörigkeit

zu diesem System hin, das sich durch Speicherung körperfremder und körperentstammter Farbstoffe, Beziehung zum Lipoidstoffwechsel und spezifischer Reaktionsform bei gewissen Infektionen auszeichnet. Dieses System umfaßt die *Kupffer'schen* Sternzellen der Leber, die Endothelien und Reticulumzellen der Milz, der Lymphknoten; des Knochenmarks und die Endothelien der Nebennierenrinde. Hinzukommen noch die Aufgaben, die die Milz vielleicht als Bildungsstätte von Abwehrstoffen sowie als innersekretorische Drüse im Blutmauserungsprozeß zu erfüllen hat.

Die Milz ist sicher die Untergangsstätte der roten Blutkörperchen, wenn auch Hergang und Ausgang dieser Funktion noch nicht geklärt ist. Hämolysine wurden nicht gefunden. Ein wesentlicher Teil des Blutuntergangs vollzieht sich auf dem Wege der Phagocytose, ein anderer extracellulär. Sicher wirkt die Milz nicht nur als Filter, vielmehr kommt ihr bei der Auswahl der gealterten, also in Zelleibtätigkeit und Widerstandskraft gegen die Zellumwelt herabgestimmte rote Blutkörperchen eine Rolle zu, bei der es noch offen steht, sie mehr als aktive (Eppinger) zu bezeichnen, oder sie sich, was zweckmäßiger erscheint, als automatisch funktionierende kolloidchemische Sperrvorrichtung zu denken. Besonders eifrig hat man sich ferner mit den Abbauprodukten des Hämoglobins, dem Eisen und dem eisenfreien Farbstoffrest, dem Bildungsmaterial des Gallenfarbstoffes beschäftigt, umsomehr, als freies Eisen im Milzvenenblut vermißt wird. Leider sind Art und Ort der Gallenfarbstoffbildung sowie die Pathogenese der verschiedenen Ikterusformen noch nicht befriedigend geklärt. Während nämlich die einen im Hinblick auf die klassischen Versuche von Minkowski und *Naunyn*, daß bei entleberten Vögeln kein Ikterus zu erzeugen ist, prinzipiell der Leberzelle die Gallenfarbstoffbildung zusprechen, betrachten die anderen, vor allem *Aschoff* und seine Schule, den reticuloendothelialen Apparat, also die Kupffer'schen Sternzellen in der Leber als die Bildungsstätte, die Leberzelle selbst als Ausscheidungsort des Gallenfarbstoffs. Festzuhalten ist jedenfalls:

Die Bildung von Gallenfarbstoff außerhalb der Leber ist erwiesen. So zeigte z. B. *Virchow* die Bildung von dem dem Gallenfarbstoff entsprechenden Hämatoidin in Blutergüssen. Die Bildung von Gallenfarbstoff in der Leberzelle selbst konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden. Analog dem Abbau der roten Blutkörperchen findet in der Milz auch eine Zerstörung der weissen und der Blutblättchen statt. Letztere finden sich nach Splenektomica in Leber, Lymphdrüsen, Knochenmark in einem Maße, wie sie sonst dort nicht zu treffen sind.

Ferner nimmt man noch hormonale Einflüsse der Milz aufs Knochenmark an, und zwar im Sinne einer Hemmung *(F. Frank, Hirschfeld, Rosenow, Klemperer).* Als Beweis dafür werden postoperative Leucocytose sowie das Auftreten von Jolly-Körperchen angeführt.

Die Symptomatologie des hämolitischen Ikterus bietet in ihrer Mannigfaltigkeit ein Bild der verschiedenartigsten Erscheinungen. Auf den rein äußeren Aspekt hin fällt am meisten die *Gelbfärbung* auf. Diese besteht meist schon seit längerer Zeit, in manchen Fällen sogar schon seit Jahrzehnten. Die Intensität der Gelbsucht ist mancherlei Schwankungen unterworfen, bedingt durch die verschiedenartigsten Ursachen wie z. B. psychische Insulte, Übermüdung, Witterungsumschläge (besonders ins Kalte), anstrengende Märsche, übermäßige Mahlzeiten. Besonders ungünstig soll sich nach *Parkes, Weber* und *Dorner* die Gravidität auswirken. *Schlecht* erwähnt eine starke Remission nach Blutverlust, *Eppinger* eine solche nach prophylaktischer Choleraschutzimpfung sowie im Anschluß an eine Pneumonie. Jedenfalls sind Intensitätsschwankungen der Gelbsucht pathognomonisch zu verwerten. In leichteren Fällen läßt sich oft nur eine leichte iktetische Verfärbung der Skleren nachweisen.

Typischerweise fehlen selbst bei ausgeprägter Gelbsucht die sonst für Ikterus charakteristischen Zeichen wie Hautjucken, Bradykartie und Xanthelasma.

Auch auf den allgemeinen Ernährungszustand scheint sich der Ikterus nicht ungünstig auszuwirken.

Im Harn fehlt Bilirubin meist ganz, wo nicht, so ist es nur in minimalen Spuren nachweisbar, die mit der Intensität des Ikterus nicht in Einklang zu bringen sind. Die dunkle Farbe des Urins beruht auf seinem hohen *Urobilingehalt*, eine Tatsache, die *Gerhard* veranlaßt hat, in solchen Fällen von „Urobilinikterus" zu sprechen.

Daß dieser Begriff zu Unrecht besteht, ist wiederholt bewiesen worden. So hat *Quincke* die Haut derart chronisch ikterischer Kranker, die im Harn nur Urobilin zeigten, spektroskopisch untersucht. Die Analyse ergab ein deutliches Bilirubinspektrum, während ein Urobilinspektrum vollständig fehlte.

Weiterhin konnte *Leube* im Schweiß solcher Patienten echte Gallenfarbstoffe nachweisen. Als Hauptkriterium in der Beurteilung dieser Frage gilt als weiteres Symptom des hämolitischen Ikterus der starke Bilirubingehalt des Serums, die *Bilirubinämie.* Die merkwürdigste Erscheinung der Diskrepanz zwischen Bilirubinämie und dem Fehlen der Bilirubinausscheidung im Urin hat zu mancherlei Erklärungsversuchen geführt.

So haben *Gilbert*, *Herrscher* und *Lereboullet* folgende Ansicht: Schon normalerweise zirkuliert im Blut immer eine Spur Gallenfarbstoff. Da nun nach ihrer Meinung diese Spur in der Niere physiologischerweise in Urobilin umgesetzt wird, so wurde also die Urobilinurie beim hämolytischen Ikterus nur eine pathologische Steigerung eines physiologischen Vorgangs bedeuten. –

Diese Theorie setzt also voraus, daß Urobilin im Kreislauf nicht zirkuliert. Daß diese Ansicht nicht zutrifft, bestätigt die leichte Nachweisbarkeit von Urobilin im Serum solcher Kranker.

Eppinger hingegen glaubt annehmen zu können, daß „der Urobilinfarbstoff nicht in Form seines oxydierten Produktes, sondern als Urobilinogen im Blut zirkuliert".

Eppinger glaubt nicht, „daß die Niere die selektive Eigenschaft hat, aus Bilirubin Urobilin zu bilden, sondern

die Niere scheint wohl befähigt zu sein, sobald in der Zirkulation Urobilinogen neben Gallenfarbstoff kreist, Gallenfarbstoff zurückzuhalten, während sie das Reduktionsprodukt leichter zur Ausscheidung bringt.

Pel spricht in ähnlicher Weise von einem Gallenfarbstofffilter: physiologische Gallenfarbstoffmengen und vielleicht auch noch höhere Konzentrationen können den Körper durch die Nieren nicht verlassen, es muß erst zu beträchtlichen Konzentrationssteigerungen kommen, bevor das Filter undicht wird. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß es beim mechanischen Ikterus früher zur Bilirubinämie kommt als zur Gallenfarbstoffausscheidung im Harn.

Analog dem Fehlen einer Bilirubinurie soll beim hämolitischen Ikterus, wenigstens nach Berichten französischer Autoren, eine Ausscheidung von Gallensäuren im Harn nicht stattfinden.

Eppinger kann an Hand von vier daraufhin untersuchten Fällen von hämolitischem Ikterus diese Augabe bestätigen.

Hämoglobinurie wurde nur in einigen wenigen Fällen beobachtet (Hijmann v. d. *Bergh*, *Bettmann*, *Marchiafava*). Der *Stuhl* ist beim hämolitischen Ikterus nie entfärbt, er zeigt vielmehr im Gegensatz zum Fettseifenstuhl des mechanischen Ikterus ganz erhebliche Farbstoffwerte, in erster Linie bedingt durch seinen starken Urobilinogengehalt.

Ähnlich verhält sich auch nach den Untersuchungen von *Bondi* und Eppinger der *Duodenalsaft*. Derselbe ist tiefdunkel und imponiert vor allem durch seine starke Urobilinocholie sowie durch das Vorhandensein kleiner Ferbstoffpartikel, die Eppinger als Gallenthromben bezeichnet.

Ein weiteres wichtiges Merkmal des hämolytischen Ikterus, neben der Gelbfärbung ein Kardinalsymptom, ist der in allen Fällen nachweisbare *Milztumor*. Seine Größe ist verschieden und im Einzelfall inkonstant, und zwar derart, daß bei Verschlechterung des Allgemeinzustands der Tumor an Größe zunimmt. Diese Tat-

sache läßt naturgemäß an einen Zusammenhang zwischen der Größe der Milz und der Pathogenese der Krankheit denken. Die *Leber* ist meist geringgradig vergrößert. Ihre Konsistenz ist weich, die Oberfläche (nach Beobachtungen bei Operationen) glatt, blutreich und rostbraun gefärbt. Selbst bei jahrzehntelang andauerndem Ikterus fehlen jegliche Veränderungen im Sinne einer Zirrhose. Desgleichen wurden bei unkomplizierten Fällen niemals Pfortaderstauungen beobachtet. Sinnfällige Leberfunktionsstörungen fehlen. Allerdings konnte *Gaisböck* in einem Falle mittels der Galaktoseprüfung eine gewisse Funktionsschwäche nachweisen, da nur 60% der eingeführten Galaktose assimiliert wurden.

Fernerhin bemerkenswert ist das Verhalten des Blutes. Das Bestehen einer Anaemie ist in nahezu allen Fällen von hämolytischem Ikterus sicher nachweisbar. Die Stärke der Anaemie ist außerordentlich inkonstant. So kann es geschehen, daß geringfügige Anlässe, die sonst nie das Blutkörperchenniveau beeinflussen würden, scheinbar unvermittelt Anaemien auslösen, die, besonders bei der acquirierten Form, Perniciosagrade erreichen können. In diesen Perioden wird der Ikterus stärker und Leber und Milz nehmen an Größe zu. Allein ebenso plötzlich können disse Erscheinungen sich wieder zurückbilden: Das Allgemeinbefinden wird besser, das Blutbild erholt sich, der Ikterus nimmt ab, Leber- und Milzschwellung gehen zurück. Ist die Anaemie stark ausgeprägt, so finden sich auch ihre Begleiterscheinungen, wie anaemische Herz- und Gefäßgeräusche, Schwindelgefühl, Anasarka, Pleuratranssudate und Albuminurie. Im allgemeinen nimmt jedoch die Anaemie bei der kongenital-familiären Form nur selten solche Grade an.

Ein Charakteristikum des hämolytischen Ikterus ist das Verhalten der roten Blutkörperchen gegenüber Kochsalzlösungen. Es ergab sich nämlich eine gewisse Resistenzschwäche der Erythrozyten, die *Chauffard* zuerst als typisch für die kongenital-familär Form beschrieb und die dann später auch von *Widal* als Symptom der

erworbenen Form erkannt wurde. Im Prinzip handelt es sich bei der Prüfung der verminderten Erythrozytenresistenz (»fragilité globulaire«) um das Verhalten der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen NaCl-Lösungen, ein Verfahren, das von den Franzosen *Vaquez* und *Ribière* in die diagnostische Technik eingeführt worden ist. Als Ausgangspunkt dient eine 0,7%ige NaCl-Lösung, die mit destilliertem Wasser in entsprechender Weise verdünnt wird, sodaß man schließlich in 34 Einzelröhrchen eine Konzentrationsreihe von einer 0,02 – 0,68%igen NCl-Lösung hat. Jedes dieser Röhrchen beschickt man mit 2 Tropfen defibrinierten Blutes, schüttelt jedesmal gut durch und läßt dann die Versuchsreihe stehen. Diejenige Konzentrationsstufe, bei der eben eine leicht gelbliche Verfärbung der Flüssigkeit eintritt, bezeichnet man mit H_1, jene mit deutlicher Hämolyse mit H_2, die Konzentrationsstufe mit vollständiger Hämolyse schließlich mit H_3.

Widal wies darauf hin, daß es Fälle von erworbenem hämolytischen Ikterus gibt, die jegliche Resistenzverminderung gegenüber hypotonischen NaCl-Lösungen vermissen lassen, deren verminderte Resistenz jedoch umso deutlicher wird, wenn man statt des gewöhnlichen defibrinierten Blutes mit 0,9%iger NaCl-Lösung gewaschene rote Blutkörperchen verwendet. Es empfiehlt sich, diese Methode besonders bei zweifelhaften Fällen zu Rate zu ziehen. Eine ähnliche Resistenzschwäche der Erythrozyten läßt sich auch gegenüber hämolytisch wirkenden Giften feststellen. Allerdings fand *Roth* eine normale Resistenz gegenüber Saponin. Die von *Widal* zuerst beobachtete Autoagglutination des Blutes bei hämolytischem Icterus hat *Eppinger* in 3 von ihm beobachteten Fällen nachgeprüft, er konnte jedoch hierbei nur in einem Falle die Widal'sche Beobachtung bestätigen. Beim Betrachten der Morphologie des Blutbildes trifft man eine besondere Art von roten Blutkörperchen an (Mutation nach *Nägeli*). Obwohl dieselben durch eine abnorme Kleinheit auffallen (Mikrozyten), erweist sich doch ihr Färbewert als normal, ja sogar meistens als übernormal (Durchschnitt 1,1). Da

nun nach *Alders* Forschungen auf ein bestimmtes Volumen nie eine größere Füllung kommt als die normale, so muß also der Zellinhalt der roten Blutkörperchen größer sein, als es der Norm entspricht. Alder konnte in der Tat nachweisen, daß diese abnorm kleinen Zellen ein dem Färbeindex entsprechendes größeres Volumen aufweisen. Daraus folgt, daß die roten Blutkörperchen in ihrem Dicken-Durchmesser vergrößert sein müssen, also sich der Kugelform nähern. Neben diesen Mikrozyten kommen fast immer polychromatische Erythrozyten vor, die teilweise abnorm groß sind (Makrozyten). Das Auftreten dieser Zellen ist wohl als Zeichen einer erhöhten Knochenmarkstätigkeit anzusprechen. In dieser Richtung ist auch die starke Basophilie und vitale Granulierung der Makrozyten auszuwerten. Häufig werden *Jolly*-Körperchen angetroffen. Die weißen Elemente sind in ihrer Zahl entweder normal oder vermehrt (14000 nach Nägeli). Ab und zu finden sich Myelozyten. Die neutrophilen Leukozyten sind fast immer relativ und absolut vermehrt. Die Zahl der Mastzellen beträgt durchschnittlich 2%, die der Monozyten bis zu 11%. Auffallend ist die Verminderung der Blutblättchen. Das Serum ist dank seines starken Gallenfarbstoffgehaltes dunkel-gelbbraun. Auch grünliche Nuancierungen sollen beobachtet worden sein.

Damit wäre die Symptomatologie des hämolytischen Ikterus in ihren wichtigsten Punkten dargelegt. Wir kommen nun zur Besprechung des klinischen Verlaufs der Erkrankung, und zwar zunächst der kongenitalfamiliären Form, Typ *Minkowski*. Man spricht in diesem Falle allgemein von einer angeborenen Erkrankung. Allein unser Wissen über den Charakter des Krankheitsbildes beim Kinde ist noch äußerst lückenhaft, fehlt ja in dieser Zeit meist eine ärztliche Beobachtung, sodaß man sich nur auf die Aussagen der Familienangehörigen stützen kann. Beim Erwachsenen fehlen trotz deutlicher Gelbfärbung die Beschwerden des Ikterus, wie Hautjucken und Bradykardie. Subjektiv fühlen sich die Kranken im allgemeinen, oft trotz allgemeiner Anaemie, völlig wohl und beschwerdefrei. Klagen über Mattigkeit

und Arbeitsunfähigkeit sind im großen und ganzen selten. Nicht mit Unrecht wird daher von den meisten Autoren der Satz Chauffard's zitiert, die betreffenden Kranken seien des »ictériques plus que des malades«. Und doch treten ab und zu anfallsweise Exacerbationen des Krankheitsbildes auf in Form von heftigen Schmerzen mit Lokalisation in der Milzgegend, sogenannte Milzkrisen. Gelegentlich entwickelt sich eine Perisplenitis, die unter Umständen auskultatorisch und palpatorisch nachweisbar ist. Im Gefolge dieser Perisplenitis zeigen sich entzündliche Verwachsungen mit der Umgebung, die nun ihrerseits wieder Beschwerden verursachen und besonders durch flächenhafte Adhäsionen in der linken Zwerchfellkuppe einen operativen Eingriff ungemein erschweren können. *Eppinger* beobachtete in zwei Fällen sogenannte „Pseudogallensteinkoliken". Beide Mal waren es Frauen. In einem Falle wenigstens glaubte Eppinger einen Zusammenhang mit der Menstruation sicherstellen zu können. Daß gewisse physiologische Vorgänge sowie psychische Emotionen den Krankheitsverlauf beeinflussen, ist bestimmt anzunehmen. In der Zeit dieser Störungeu des Allgemeinbefindens nimmt die Milz gewöhnlich stark an Umfang zu, der Ikterus wird intensiver, Urobilin und Urobilinogen wird in erhöhtem Maß im Harn ausgeschieden und in den meisten Fällen erfolgt gleichteitig ein starker Sturz der Erythrozytenzahl in ccm. Die bisweilen hierbei auftretenden Temperatursteigerungen können längere Zeit bestehen bleiben und unter Umständen den Verdacht auf Typhus erwecken. Neben den oben erwähnten Pseudagallensteinkoliken findet man nicht selten eine Kompination von hämolytischem Icterus mit echter Cholelithiasis. *Meulengracht* konnte in 7 von 9 obduzierten Fällen von hämolitischem Ikterus Gallensteine nachweisen. Vielleicht begünstigt der pigmentreiche, pleiochrome Charakter der Galle die Bildung von Steinen.

Weiterhin ergaben die Beobachtungen von *Lichtwitz*, *Kahn*, *Eppinger* u. a. übereinstimmend eine Vermehrung der endogenen Harnsäurebildung und Harnsäureausscheidung beim kongenital-familiären hämoly-

tischen Ikterus. In der Tat zeigen eine ganze Reihe von Kranken oft schwere Anfälle von Gicht mit Tophibildung um die Gelenke. Ferner berichtet *Gänßler* von überraschend häufigem Vorkommen eines mehr oder minder ausgeprägten Turmschädels und zwar in der Hälfte seiner 25 Fälle. Ob die vor allem bei der kongenital-familiären Form beobachteten konstitutionellen Störungen wie Thymuspersistenz, orthostatische Albuminurie, allgemeine Lymphdrüsenschwellungen, angebliche verengte Aorta mit konzentrischer Hypertrophie des linken Ventrikels, Neigung zu Gefäßblutungen und zu Heuschnupfen direkt mit dem hämolytischen Ikterus etwas zu tun haben, ist fraglich. Der Vererbungsmechanismus der Krankheit soll sich im allgemeinen so auswirken, daß die Erkrankung direkt vom Kranken auf den Kranken vererbt wird, wobei dann durchschnittlich wieder die eine Hälfte der Nachkommen des Patienten erkrankt, während die andere Hälfte gesund bleibt. Die Prognose quoad vitam ist bei der familiär kongenitasen Form günstig zu stellen. Allerdings soll sich das Krankheitsbild in der Descendenz stark verschlechtern. Der erste pathologisch anatomische Befund stammt, wie schon berichtet, von *Minkowski*. Genauer beschrieben ist ein Fall (männlich) von *Guizetti*, dessen Obduktionsprotokoll folgendes ergibt: Die Milzmasse sind 24 : 13 : 4,2 cm. Unter der stark geschrumpften Milzkapsel werden gegen dreißig anaemische Infarkte gezählt. Die Pulpa ist auf der Schnittfläche stark rot gefärbt. Von gleichmäßiger Struktur. Die Trabekel sind sichtbar, nicht verdickt. Malpighische Follikel sind nicht zu finden. Die Vena lienalis sowie die Pfortader haben in ihrer gesamten Ausdehnung eine zarte Wandung, dagegen ist die Arteria linealis in ihrem ganzen Verlauf geschlängelt und gleichmäßig verdickt; ihre Wandung ist derb und runzlig. Degenerationszeichen finden sich nicht. Die Leber ist um $^1/_5$ vergrößert, ihre Oberfläche ist glatt, die Kapsel glänzend und durchsichtig, die Schnittfläche blaß anaemisch, die Konsistenz normal. In der Gallenblase findet sich reichliche stark gefärbte Galle und ein haßelnußgroßer Stein, dessen Zentrum aus Gallenfarbstoff, dessen Peripherie aus

Cholesterin besteht. Gallenblasenwandung sowie Gallengänge sind normal beschaffen. Auffallend ist die allgemeine Anaemie der Organe. Im Darmkanal zeigen sich gefärbte Stuhlmassen, Duodenum- und übriger Darminhalt ist intensiv gallig gefärbt, die Darmschleimheit sieht stark anaemisch aus, die Mesenteriallymphknoten sind kleinbohnengroß, die Lymphknoten an den anderen Körperstellen sind normal. Das Mark des Femur und der Tibia ist in seiner ganzen Ausdehnung bis zum untersten Ende purpurrot gefärbt, etwas feucht, ohne jede Spur von Fettmark. Am Herzen finden sich fettig degenerierte Partien. Die histologische Untersuchung, die in ihrem Ergebnis den Beobachtungen Eppingers entsprach, ergab folgenden Befund: Milz: Kapsel und Septen normal, desgleichen die Gefäße, solange sie in den Trabekeln verlaufen. Die mittleren und kleineren Arterien zeigen außerhalb der Trabekel folgende Veränderungen: Intima normal, Media arm an Muskelfasern. Die Media geht allmählich in die Adventitia über, die aus einem breiten Ring eines glasigen, sich bei van *Gieson* färbung rotfärbenden Gewebes besteht. Dieses glasige Gewebe gibt keine für Amyloid charakteristische Reaktion. Ähnlich verhalten sich auch die Pulpavenen. Die Milzfollikel sind klein und spärlich. Die elastica der Follikelarterien ist ungleichmäßig verdickt. Auch hier zeigt die Adventitia die oben erwähnten Veränderungen. Die rote Pulpa ist auffallend blutreich, die Erythrozyten liegen jedoch nicht in den Sinus, sondern im Milzparenchym; von letzteren ist angesichts des Blutreichtums nichts mehr zu sehen. Zwischen den Erythrozytenmassen liegen gleichsam erdrückt die Milzsinus. In den von *Guizetti* als Gefäßendothelien angesprochenen Zellen findet sich Pigment, das die Eisenreaktion gab. In der Leber war reichlich Eisenpigment enthalten. Sonstige Anzeichen eines pathologischen Prozesses fanden sich nicht. Das Knochenmark stand im Zeichen einer erhöhten Tätigkeit, besonders im Erythroblastensystem. In den Nieren fehlte die Pigmentbildung, leider unterblieb eine Eisenfärbung. Diese Befunde dürften wohl im wesentlichen die typischen

pathologisch anatomischen Veränderungen, wie sie bei der kongenital-familiären Form des hämolytischen Ikterus beobachtet werden, hinreichend gekennzeichnet haben.

Nun zur Pathogenese der Krankheit.

Minkowski, dem wir, wie anfangs berichtet, die erste Beschreibung des Krankheitsbildes verdanken, äusserte sich darüber folgendermaßen:

„Vielleicht handelt es sich hier um eine besondere Anomalie des Pigmentumsatzes, und außerdem wäre mit der Möglichkeit einer primären Veränderung der Milz zu rechnen."

In ähnlicher Weise bekennt sich auch *Krannhals* und *Chauffard* als Anhänger der Theorie einer primären Milzschädigung. Im Gegensatz zu diesen Anschauungen vertritt die Widal'sche Schule die Theorie vom anhepatischen Ikterus, also einem Ikterus, mit extrahepatischer Hämolyse. In diesem Falle müßte notwendigerweise freies Hämoglobin im Serum kreisen, um die Bildung von Bilirubin im freien Kreislauf zu ermöglichen. Allein der einwandfreie Nachweis von freiem Hämoglobin im Serum ist bei allen bisherigen Versuchen absolut mißlungen. Ebenso konnten Hämolysine, wie sie bei der perniciösen Anaemie vorkommen, nie gefunden werden. Unbedingt für die lienale Theorie Minkowskis sprechen die guten Erfolge der Splenektomie, auf die wir später einzugehen haben. Fernerhin werden auch Lues und latente Tuberkulose als ätiologisches Moment angesehen. Ob die Ursache der Erythrozytenfragilität auf einer primär degenrativen Blutbildung beruht oder ob sich hier Giftstoffe unbekannter Art und Herkunft (vielleicht toxische Stoffwechselprodukte der Milz?) auswirken, ist bis heute noch nicht entschieden.

Wie bei allen Erkrankungen des Blutes wurde auch beim hämolytischen Ikterus versucht, mit Eisen und Arsen zu therapieren. Allein deutliche Erfolge blieben aus. Ebensowenig gelang es der Röntgentherapie, Ikterus und Milztumor zu beeinflussen. Da erwog als erster *Chauffard* die Möglichkeit einer therapeutischen Splenektomie. *Kahn* und *Wynter* griffen diesen Vorschlag

auf und setzten ihn in zwei Fällen von angeborenem hämolytischen Ikterus in die Tat um. Der Erfolg war verblüffend. Der Ikterus verschwand, die Erythrozyten- und Hämoglobinwerte stiegen bis zur Norm und die Erythrozytenresistenz besserte sich ganz bedeutend. Diese günstigen Ergebnisse konnten späterhin von den verschiedensten Autoren bestätigt werden, sodaß sich heute die Splenektomie einen festen Platz in der chirurgischen Therapie erobert hat.

Bald nach der Operation, sogar schon 4 Stunden später, findet man meist eine beträchtliche Ausschwemmung Jolly-körperchen-haltiger Erythrozyten (Hirschfeld) die noch lange nachher deutlich nachweisbar ist. So konnten Roth und Hirschfeld noch 12 Jahre nach der Operation das Auftreten dieser Elemente im Blute beobachten. Weiterhin findet sich häufig nach der Operation eine starke Lymphozytose und Eosinophilie. Die Mikrozytose bleibt bestehen. Daß die Resistenzwerte trotz weitgehender Besserung nicht zur Norm zurückgehen, hat wohl seinen Grund darin, daß es sich beim kongenital-familiären Ikterus nicht um eine isolierte Erkrankung der Milz, sondern um die Störung, vielleicht Hyperfunktion eines Systems, des *Aschoff*'schen reticulo-endothelialen Apparates handelt, dessen Hauptmasse allerdings die Milz birgt. Tatsächlich ist nach der Milzexstirpation in anderen Organen eine Wucherung der reticuloendothelialen Elemente festgestellt worden. So fand M. B. *Schmidt* bei splenektomierten Mäusen in der Leber milzartiges Gewebe und *Fehr* konnte in ähnlicher Weise beim splenektomierten Hund Vergrößerung der Kupfferschen Sternzellen und Einlagerung von Eisenpigment innerhalb derselben nachweisen. Ähnliche Befunde konnte er auch beim Menschen erheben. Weiterhin wird nach der Operation beobachtet, daß sich der Stoffwechsel steigert und daß die bis dahin erhöhte Harnsäureausscheidung abnimmt. Auch auf eine Ausbildung der in manchen Fällen noch unentwickelten sekundären Geschlechtsmerkmalen wird von verschiedenen Autoren hingewiesen *(K. Mayer* und *Freymann)*. Die Rekonvaleszenz verläuft meist ohne Komplikationen

und die Patienten bleiben weiterhin vollkommen beschwerdefrei. Als vorteilhafte Nachkur wird ein Gebirgsaufenthalt in Höhen über 1500 m empfohlen.

Damit haben wir das Krankheitsbild der kongenital-familiären Form des hämolytischen Icterus Typ Minkowski, zu Ende besprochen. Es mögen nun die Krankengeschichten der beiden in der chirurgischen Klinik, zu Heidelberg beobachteten Fälle von hämolytischem Ikterus folgen. Beide Male sind es Frauen, die im grossen und ganzen die typischen Symptome des hämolitischen Ikterus bieten unter besonderer Betonung der familiären Komponente. Sie fallen also damit unter das Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus Typ Minkowski. Bemerkenswert sind die Komplikationen in beiden Fällen, und zwar im Fall I durch eine Graviditat sowie wahrscheinlich durch ein Mitralvitium, im Fall II typischerweise durch eine echte Cholezystitis mit Gallengriesbildung.

Fall I.

Käthe B., 31 Jahre alt, Kapellmeisters Ehefrau, wohnhaft zu Karlsruhe, geb. in Wollin, Pommern. Eintritt in die Klinik am 23. 7. 21. Austritt: 3. 8. 21.

Klinische Diagnose: Hämolytischer Ikterus.

Therapie: Milzexstirpation.

Eingewiesen wird die Patientin von der Medizinischen Klinik.

Vorgeschichte (nach der Medizinischen Klinik): Beide Eltern sollen häufig an Koliken und Gelbsucht gelitten haben, beide leben noch. Eine Schwester erkrankte im Alter von 8 Jahren akut an einer Blutkrankheit und starb im Verlauf von 8 Tagen. Der Ehemann der Patientin sowie das Kind sind gesund. Patientin hatte als Kind Scharlach, Masern und Rippenfellentzündung; im 8. Lebensjahr erkrankte sie an Malaria; Schüttelfrost und Fiebersteigerung soll jeden dritten Tag aufgetreten sein. Nach zwei Jahren waren alle Krankheitssymptome restlos verschwunden. Erste Menses mit 15 Jah-

ren, immer regelmäßig und ohne Beschwerden. Im 17. Lebensjahr traten erstmals heftige Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend auf; dabei bestand Gelbfärbung, kein Erbrechen. In Abständen von $^1/_2-1$ Jahr traten diese Schmerzen (Koliken) teils mit, teils ohne Gelbfärbung wieder auf. Patienten war deshalb längere Zeit bettlägerig. Im Herbst 1918 und im September 1920 war Patientin an Grippe erkrankt. Im Januar 1920 erfolgte die Geburt des ersten Kindes, der Geburtsverlauf war normal. Am dritten Tag des Wochenbetts trat eintägiges hohes Fieber auf, ferner bestand einige Tage lang zu Beginn des Wochenbetts Gelbsucht. Jetzt besteht eine Graviditas mens V. Im April 1921 erkrankte die Patientin plötzlich fieberhaft. sodaß der Arzt zuerst an Grippe dachte. Dann kamen Ende April Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend sowie Gelbsucht hinzu, Erbrechen erfolgte nie. Patientin lag damals 4–5 Wochen mit Fieber zu Bett und hat sich seitdem nicht mehr ordentlich erholt, sie ist kaum mehr leistungsfähig, klagt oft über Herzklopfen. In den letzten Tagen sind beide Beine angeschwollen, sodaß Patientin nur mit Mühe gehen kann.

Befund:

Mittelgroße Frau mit mäßigem Ernährungszustand, Gesichts- und Hautfarbe sehr blaß, etwas gelblich verfärbt, Schleimhäute schlecht durchblutet. An beiden Unterschenkeln und in der Knöchelgegend befinden sich starke Oedeme, Exantheme und Drüsenschwellungen fehlen.

Kopf: ist normal konfiguriert, nicht druckempfindlich.

Augen: Pupillen sind gleich weit und reagieren auf Licht und Konvergenz; Skleren nicht ikterisch verfärbt.

Mundhöhle: Zähne in ordentlichem Zustand, die Zunge wenig belegt.

Rachenorgane und Hals: o. B. keine Struma.

Thorax: Mäßig gewölbt.

Lungen: Grenze normal, beiderseits mit Atmung verschieblich, überall heller Klopfschall, Vesikulär-

atmung.

Herz: M. R. = 4,5 cm; M. L. = 9,5 cm
auskultatorisch: lautes systolisches Geräusch über Spitze und Basis, 2. Pulmonalton accentuiert; Aktion ist regelmäßig.

Puls: Regelmäßig, von normaler Frequenz. Blutdruck 110 mm Hg.

Adomen: Graviditas im 5.–6. Monat, Uterus steht in Nabelhöhe; die Leber ist etwas vorgrößert, nicht druckschmerzkaft, es besteht großer Milztumor, der Stuhl ist verstopft.

Urin: Albumen +, Sanguis, Bilirubin ∅, Urobilinogen ∅. Im Sediment massenhaft Leukozyten und Epithelien, vereinzelte Bruchstückegranulierter Zylinder.

Nervensystem: Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits nicht sicher auslösbar; Vorderarm periost und Tricepsreflex erhalten, keine pathologischen Reflexe.

Bilirubin im Serum: 0,003 in 100 ccm Blut.

Btutstatus; Hämoglobin 24% nach Sahli.
Erythrozyten 550 000.
F. J. 2,6.
Leukozyten 6 100.

Morphologisch finden sich Makro- und Mikrozyten, einzelne Megalozyten, einige Poikilozyten, keine Normoplasten, keine pathologischen weißen Zellen.

Hämolyse (19. 7. 21.): bei 0,57% NaCl-Lösung schwach.
„ 0,5 % NaCl-Lösung deutlich vorhanden.

Wa-R. im Blut negativ.

Hämolyse (21. 7. 21): bei 0,57% NaCl-Lösung beginnend, Bilirubin im Serum nur wenig erhöht.
Untersuchung der Mutter der Patientin.
Blasse Frau, Skleren etwas gelblich verfärbt, deutlicher Milztumor.

Blutstatus: Hämoglobin 50% nach Sahli.
Erythrozyten 2 600 000.

F. J. 0,9.
Leukozyten 9 000.

Morphologisch: einzelne Makro- und Mikrozyten, keine pathologischen Zellen, keine Poikilozytose.

Bilirubin: im Serum nur wenig erhöht.

Urin: Dunkel, Albumen ∅, Urobilin stark positiv. Urobilinogen in normalen Mengen vorhanden.

Hämolyse! bei 0,6% NaCl-Lösung stark positiv; da jedoch das Serum bereits hämolytisch war, ist das Resultat mit Vorsicht zu werten.

Stuhl: Braun, geformt Urobilin stark positiv, keine Parasiteneier.

Am 23. 7. 21 wird die Patientin der Chirurgischen Klinik überwiesen.

23. 7. 21. Operation (Enderlen), Aethernarkose, Schnitt längs dem linken Rippenbogen, Exstirpation der Milz nach sorgfältiger Unterbindung der Milzgefäße und primärer Verschluß der Bauchdecken.

Die Milz ist außerordentlich groß (21,5 : 14 : 5); am unteren Rande eingekerbt, ferner doppelt eingekerbt an der Vorderfläche; nahe dem vorderen Pol findet sich eine tief eingezogene Stelle, die als Infark anzusprechen ist. Die Milz wird in toto Herrn Geh. Rat M. B. Schmidt, Würzburg, zur Untersuchung geschickt.

Weiterhin erfolgte eine Transfusion von 250 ccm dem Vater der Patientin entnommenen Blutes, das mit 25 ccm Natriumcitrat versetzt wurde.

Die Patientin überstand die Operation gut und hat nach der Transfusion eine entschieden bessere Gesichtsfarbe. Zwei Stunden nach der Operation setzte ein starker Schüttelfrost ein.

25. 7. 21. Patientin hat sich im allgemeinen gut erholt; die Temperatur ist noch hoch, es besteht keine Hämoglobinurie.

26. 7. 21. Patientin verspürt seit einigen Tagen keine Kindsbewegungen mehr. Der beigezogene Gynäkologe glaubt die kindlichen Herztöne rechts unten festgestellt zu haben.

1. 8. 21. Der Patientin geht es sehr gut, sie fühlt sich frisch und hat besseres Aussehen.
Blutstatus: Hämoglobin 35% nach Sahli.
Erythrozyten 1 600 000.
Färbeindex 1,1.
Leukozyten 6000
Es finden sich fast keine Poikilozyten mehr, jedoch massenhaft Normoblasten, ziemlich viele Megalozyten, keine pathologischen weißen Zellen.
Urin o. B.
Wunde p. p. geheilt, Näthe entfernt.
Subjektiv weitere Besserung, die Patientin ist viel frischer. verspürt auch deutlich wieder Kindsbewegungen. Die Patientin wird auf die Medizinische Klinik zurückverlegt.

Bericht von Herrn Geh. Rat M. B. Schmidt über die Milzuntersuchung: „Die Pulpa der stark vergrösserten Milz ist im ganzen auffallend zellarm; die Endothelauskleidung der Milzsinus überall sehr deutlich, die Pulpastränge bestehen im wesentlichen aus roten Blutkörperchen und Reticulumzellen. Wo die Bluteinlagerung nicht so reichlich ist, enthält das Reticulum mehr Zellen mit großen runden, teils hellen, teils sehr chormatinreichen Kernen, abnorme Elemente finden sich aber nicht darin. Die Follikel sind unverändert an Zahl, Größe und Bau. An einer Stelle des Organs ein anaemischer Infarkt mit pigmentierter Randzone. Im übrigen zeigt das Milzgewebe sehr wenig Pigment und daraus möchte ich schließen, daß kein dauernd verstärkter Blutabban darin stattgefunden hat, sondern die Blutüberfüllung der Pulpa auf frischer Stauung beruht."

Im März 1926 macht ein Kollege aus K. die überraschende Mitteilung, daß die nunmehr $4^1/_2$ jährige Tochter der Patientin die Symptome des hämolytischen Ikterus aufweise. Wir haben also jetzt einen Erkrankungsstammbaum Mutter – Tochter – Enkelin.

Fall II.

Sophie W., 36 Jahre alt, ledig, Beruf: Haushälterin, Wohnort: Kürnbach b. Bretten.
Eintritt am 18. 9. 25. Austritt am 5. 10. 25.
Klinische Diagnose: Ikterus hämolyticus cholecystitis.
Therapie: Splenektomie, geheilt entlassen.
Patientin wird von der Medizinischen Klinik überwiesen.

Familienanamnese: Der Vater leidet an Ikterus (Leberzirrhose), die Mutter ist an Kindbettfieber gestorben. 9 Geschwister leben und sind gesund, 10 Geschwister sind klein gestorben. Drei der lebenden Geschwister sollen eine gelbliche Hautfarbe haben.

Anamnese der Patientin: Als Kind hatte Patientin Masern und mit 10 Jahren Hirnhautentzündung; die Patientin gibt an, damals immer etwas müde gewesen zu sein. 1912 litt sie an einer Erkrankung des rechten Handgelenks. Damals schon soll sie gelb gewesen sein. 1914 hatte die Patientin eine zeitlang abends geschwollene Füße. Später trat am linken Unterschenkel ein Geschwür auf, das jetzt noch besteht. Im April 1916 erkrankte die Patientin ganz plötzlich unter Übelkeit und Frieren an Gelbsucht, ohne daß dabei Schmerzen oder Erbrechen auftrat. Patientin war dann bis Dezember 1916 im Karlsruher Krankenhaus in Behandlung. Die bestehende Milz- und Leberschwellung wurde bestrahlt. Die letzte Bestrahlung erfolgte 1921. 1925 setzten plötzlich Schmerzanfälle unter dem rechten Rippenbogen ein, die in die Milzgegend und den Rücken ausstrahlten. Die Schmerzen traten unabhängig vom Essen in Abständen von mehreren Wochen auf und hielten anfangs $^1/_4 - ^1/_2$ Stunden, später dann länger an. Dabei bestand Gelbsucht ohne Erbrechen und ohne Stuhlveränderungen. Die letzte Schmerzattacke erfolgte in der Nacht vom 11. auf 12. August 1925. Die Schmerzen hielten die ganze Nacht an, dabei fror die Patientin. Seitdem traten keine Anfälle mehr auf. Die Patientin schwitzt viel, ist immer sehr müde und stark apetitlos.

Befund:

Mittelgroße, äußerst blasse Person in mäßigem Ernährungszustand, Haut leicht ikterisch verfärbt.

Lungen: o. B.

Herz: Grenzen M. L. 8,5 cm. M. R. 3 cm, oben dritte Rippe Spitzenstoß im V. Icr. Über allen Ostien, am stärksten über der Spitze ist ein systolisches Geräusch zu hören. 2 A. T.=2 P. T. Herzaktion ist regelmäßig; Blutdruck 85 mm Hg.

Abdomen: Rechtes Hypochondrium ist stark druckempfindlich. Die Leber ist hart und druckempfindlich und überragt den Rippenbogen um Handbreite. Die Milz fühlt sich derb an und ragt 3 Querfinger über die Nabellinie hinaus.

Extremitäten: Oberhalb des Malleolus internus links befindet sich ein 3,5 cm langes, 2 cm breites, nicht sehr in die Tiefe gehendes Geschwür mit unterminierten Rändern und schlaffen Granulationen Die Haut in der Umgebung ist braun pigmentiert, nicht atrophisch. Das linke Sprunggelenk ist in der Bewegungsfähigkeit eingeschränkt und dabei schmerzhaft.

Blutstatus: Hämoglobin 35%.
Erythrozyten 2,5 Millionen.
F. J. 0,7.
Leukozyten 8000.

Morphologisch findet sich starke Anisozytose und Poikilozytose, ferner eine große Zahl von Makro- und Mikrozyten.

Resistenzbestimmung: bei 0,6% NaCl-Lösung starke Hämolyse.

Differenzierung der Leukozyten:

Neutrophile	63%
Lymphozyten	15%
Eosinophile	3%
Mononucleäre L	4%
Mastzellen	2%

Wa. R. ∅

Der erhobene Befund stimmt mit dem Befund der Medizinischen Klinik überein.

Am 19. 9. 25. Operation (Enderlen) Narkose; Schnitt längs dem linken Rippenbogen. Die Milz ist außerordentlich groß, gelappt und mit dem linken Leberlappen verwachsen. Milzexstirpation nach Unterbindung des Stieles. Die Leber ist in ihrem Aussehen nicht verändert, etwas vergrößert. Daneben besteht eine schwere Cholecystitis, die Gallenblase ist mit der Umgebung verwachsen, ihre Wand ist verdickt. Schluß der Bauchdecken.

Am 24. 9. 25., Patientin erholt sich sehr gut.

30. 9. 25. Wunde p. p. geheilt.

2. 10. 25. Nähte; seit gestern klagt die Patientin wieder über Schmerzen und Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend.

5. 10. 25. Patientin wird mit primär geheilter Wunde entlassen. Dem behandelnden Arzt wird mitgeteilt, daß eine Cholecystektomie erst später in Frage kommt, wenn sich die Patientin wieder ganz erholt hat.

Patientin wurde daher am 29. 1. 26 wieder aufgenommen, am 30. 1. 26 Operation (Enderlen) Aethernarkose: Cholecystektomie, Choledochotomie, Spülung. Das Präparat ergibt eine chronische Schrumpfblase bei subakut rezidivierender Cholecystitis, mit Durchbruch ins Leberbett. In der Gallenblase sowie in stark erweiterten Choledochus findet sich Gallengries.

Patientin wird einige Zeit darauf geheilt entlassen.

Wir kommen nun zur Besprechung der erworbenen Form des hämolitischen Ikterus nach seinem ersten Autor, auch Typus Hayem benannt.

Rein klinisch betrachtet ist es oft außerordentlich schwer, dieses Krankheitsbild gegenüber der kongenitalfamiliären Form, und in manchen Fällen auch gegenüber der perniziösen Anaemie, scharf abzugrenzen. Die Symptomatologie entspricht im großen und ganzen der des Typus Minkowski. Allein der Krankheitsverlauf ist weit beträchtlicheren Schwankungen unterworfen als die mehr geradlinige Entwicklung der kongenital-familiären

Form. Geringgradige Einflüsse verschiedenster Art, neben körperlichen und psychischen sogar klimatischen, reichen hin, um eine weitgehende Verschlechterung des Allgemeinzustandes herbeizuführen. In solchen Zeiten der Zustandsverschlechterung weicht das Schmutziggrau der Hautfarbe einer stärkeren Gelbfärbung, dabei können die Wangen wie im Fieber leicht gerötet sein. Dazu stellen sich heftige Schmerzen in der Milzgegend und kolikartige Attacken unter dem rechten Rippenbogens ein, die es verständlich erscheinen lassen, daß die von Widal und Abrami beobachteten Fälle ursprünglich wegen angeblicher Gallensteinkoliken und Gallengangverschlusses zur Operation kamen. Der autoptische Befund ergab völlige Intaktheit von Gallenblase und Gallengängen. Weiterhin wird oftmals, ähnlich wie bei Leukämien, über Druckempfindlichkeit im Bereich des Sternum geklagt. Das Blutbild erinnert unter Umständen in diesen Perioden an das der perniziösen Anaemie. Die Anaemie ist meist ziemlich beträchtlich, sodaß auch ihre Folgeerscheinungen wie Herzbeschwerden, Schwindel und Ohnmachtsanfälle sowie leichte Oedeme, nicht eben selten sind. Der bestehende Milztumor nimmt stark an Größe zu, oft begleitet von einer schmerzhaften Perisplenitis. Im Harn findet sich stets Urobilin und Urobilinogen. Die Urobilinurie kann dabei in Zeiten der Zustandsverschlechterung ganz erhebliche Grade erreichen. Bilirubinurie fehlt gewöhnlich, wogegen Bilirubinämie stets vorhanden ist. Fieber tritt nur bei Exacerpationen des Krankheitsverlaufs auf und kann hierbei Formen annehmen, die an eine schwere septische Erkrankung denken lassen. Die Salzsäurewerte des Magensaftes sind nach Untersuchungen von Stejskal und Eppinger im Gegensatz zur Achylia gastrica der Perniziosa normal. Die Kenntnisse über das pathologisch-anatomische Verhalten des erworbenen hämolytischen Ikterus sind in Anbetracht der geringen Anzahl der obduzierten und genau histologisch untersuchten Fälle noch wenig umfassend. In der Hauptsache stützen sie sich auf die Mitteilungen von Vaquez, Aubertin und Öttinger. In mehreren Fällen (Micheli, Eppinger) wurde neben dem ausgeprägten Milztumor noch

eine Anzahl kleinerer Nebenmilzen beobachtet. Über die Milz selbst berichten Vaquez und Aubertin folgendes: die Milz war von bräunlich-roter Farbe und enorm blutreich; sowohl makroskopisch wie mikroskopisch ergab sich eine auflallende Follikelarmut. Mikroskopisch imponierte vor allem die enorme Blutfüllung des Organs. Die Erythrozyten selbst boten nur in geringem Maße Zeichen einer degenerativen Bildung. Die Hauptmasse der Blutzellen fand sich in den Billroth'schen Zellsträngen. Dabei waren Leukozyten nur äußerst spärlich vertreten. Die eigentlichen Milzsinus zeigten sich nahezu leer. In ihren Endothelien ließ sich Eisen nachweisen, sonst ergaben sie keinerlei pathologische Veränderungen.

Analog dem Milzbefund beim kongenital-familiären hämolytischen Ikterus ergibt sich auch hier also ein Mißverhältnis zwischen der Blutfüllung des Milzparenchyms und der der venösen Kapillarräume.

Da nun der splenektomierte Patient, von dem dieser Milzbefund stammt, ad exitum kam, war Vaquez in der Lage, auch die übrigen Organe einer histologischen Untersuchung zu unterziehen: Die Leber war makroskopisch wie mikroskopisch von vollkommen normaler Beschaffenheit. Jegliche Anzeichen einer zirrhotischen Veränderung fehlten. Auffallend war der Eisenreichtum der praeportalen Randpartien der Acini. Das Knochenmark war tiefrot und zeigte neben einem starken Eisengehalt deutlich Zeichen einer gesteigerten Erythropoese. Die in den Nieren nachgewiesene Siderose war nicht so intensiv wie in den Fällen von kongenital-familiärem hämolytischem Ikterus.

Ähnlich lauten auch die Berichte Ottingers. Fernerhin gelang es noch Eppinger, vermittels der Turnbullblaumethode auch in den Kupfferschen Sternzellen reichlich Eisen nachzuweisen, ebenso beobachtete er in denselben phagozytierte Erythrozyten und Trümmer roter Blutkörperchen.

Aus alldem ist jedenfalls zu ersehen, daß auch die pathologisch-anatomischen Befunde weitgehend mit denen des kongenital-familiären hämolytischen Ikterus

zwei Formen und zwar zunächst die kryptogenetische Form (Roth), da es in manchen Fällen unmöglich ist, bestimmte Ursachen für das Auftreten der Erkrankung verantwortlich zu machen. Auf Grund der Beobachtung, daß die Mehrzahl der Kranken dem weiblichen Geschlecht angehört, glaubte man an die Möglichkeit der Beeinflussung des Blutumsatzes durch die Funktion der weiblichen Sexualorgane. Jedenfalls kann dieser Erklärungsversuch nicht für alle Fälle zutreffen. Die Krankheit beginnt manchmal unter dem Bild einer Gallensteinkolik mit plötzlich auftretenden starken Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen und im Anschluß daran stellt sich dann die Gelbfärbung ein. Der Milztumor ist gewöhnlich schon vorher vorhanden. Im Urin ist Urobilin nachweisbar, während Gallenfarbstoff fehlt. Daß in Anbetracht der Seltenheit des Krankheitsbildes zuerst an die anderen akut auftretenden Ikterusformen gedacht wird, liegt nahe. In diesen Fällen wird in erster Linie die Resistenzbestimmung der Erythrozyten den Weg zur Diagnose ebnen. Dieser primären, essentiellen Form der Erkrankung steht die des sekundär acquirierten hämolytischen Ikterus gegenüber. Diese Form des erworbenen hämolytischen Ikterus, die in erster Linie von französischen Forschern bearbeitet wurde, tritt nur im Verlauf einer schon bestehenden, primären Erkrankung auf. Hierher soll gehören: der Ikterus bei Pneumonie, bei Lues, bei Tuberkulose und sonstigen Infektionskrankheiten, bei Bleiintoxikationen, nach langen, Cloroformnarkosen sowie nach Genuß verschiedener Medikamente wie z. B. Laktaphenin. Allein es ist stark zu bezweifeln, daß es sich hierbei jedesmal um einen erworbenen hämolytischen Ikterus mit seinen typischeu Symptomen handelt. Lewin führt zwei Fälle von erworbenem hämolytischem Ikterus an, dessen ätiologisches Moment im einen Falle (40 jähriger Soldat, früher immer gesund, nie gelb gewesen) in einer Paratyphus-B-Infektion, im anderen Falle (20 jähriger Arbeiter) in einer Ruhrerkrankung zu suchen war. Auf Grund dieser Beobachtungen glaubt Lewin annehmen zu können, daß die enterogene Entstehung des Krankheitsbildes auf dem Boden einer bakteriellen Infektion die

häufigste sei. So konnten auch Gilbert und Herrscher bei Fällen von erworbenem hämolytischem Ikterus verschiedentlich anamnestisch Typhus ermitteln. Joltrain beobachtete einen hämolytischen Ikterus im Verlauf eines Harnblasenkarzinoms, Roque, Chalier und Nové-Josserraud bei Fällen von Magenkarzinom, Eppinger sah einen klinisch gesicherten hämolytischen Ikterus bei Branchiektasie und Kaznelson einen solchen bei einer Essigsäurevergiftung. Jedenfells weisen diese Beobachtungen darauf hin, auch bei der essentiellen Form des erworbenen hämolytischen Ikterus sorgfältig auf überstandene Infekte und Intoxikationen zu achten.

Wie wenig man sich über die Pathogenese der Krankheit einig ist, illustriert wohl am besten die Zahl der bestehenden Theorien (Theorien von Hayem, Minkowski-Gilbert, Widal, Chauffard). Am zutreffendsten erscheint, vor allem auf Grund der Erfolge der Splenektomie, die lienale Theorie von Minkowski-Gilbert. Eppinger, ein Anhänger dieser Theorie, hält demgemäß den Milztumor nicht für einen spotogenen, sondern für einen aktiv entstandenen Tumor infolge der Hyperfunktion des dem reticuloendothelialen Apparat angehörigen hämolytisch wirkenden Organs.

Ähnlich wie beim kongenital-familiären hämolytischen Ikterus wurden auch beim erworbenen hämolytischen Ikterus die bei der Behandlung von Blut- und Leberkrankheiten üblichen Medikamente und Behandlungsmethoden in Anwendung gebracht, allein ohne merklichen Erfolg. Lediglich die Anaemie konnte verschiedentlich beeinflußt werden (Eisentherapie), dagegen verhielt sich der Ikterus absolut refraktär. Ebenso scheiterten die Versuche von Widal und Abrami, mit Organpräparaten in Form von Knochenmarkverfütterungen bessere Erfolge zu erzielen. Als erster hat dann Micheli bewußt bei einem Fall von acquiriertem hämolytischem Ikterus die Splenektomie ausgeführt. Der Erfolg war überraschend. Die Hämolyse hörte auf, der Hämoglobingehalt und die Erythrozytenzahl stieg an, der Ikterus verschwand und die Leberschwellung ging zurück. Diesen Angaben schließt sich die Mehrzahl der

Autoren an. Entsprechend den Beobachtungen nach Splenektomie beim kongenital-familiären hämolytischen Ikterus sinken auch hier die hohen Urobilinwerte im Stuhl und Urin in kurzer Zeit auf die Norm zurück, das subjektive und opjektive Befinden der Patienten bessert sich weitgehend, sodaß meist in kurzer Zeit mit einer definitiven Heilung zu rechnen ist.

Zusammenfassung.

Das Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus tritt in zwei Formen auf:

1). In der kongenital-familiären Form, zum ersten Mal beschrieben von Minkowski, daher auch Typ Minkowski genannt.

2). In der acquirierten Form, Typ Hayem bezeichnet, bei der wiederum eine primäre, essentielle und eine sekundär erworbene Form zu unterscheiden sind.

Die an der chirurgischen Klinik zu Heidelberg beobachteten Fälle sind dem Typ Minkowski zuzurechnen. Die Symptome beider Krankheitsformen, deren wichtigste Ikterus, Milztumor, verminderte Erythrozytenresistenz gegenüber hypotonischen Salzlösungen und hohe Urobilinwerte im Stuhl und Urin sind, decken sich weitgehend. Der kongenital-familiäre hämolytische Ikterus kann jahrzehntelang ohne ernstere Störungen verlaufen, während der erworbene hämolytische Ikterus meist größeren Schwankungen unterworfen ist. Allerdings kommt es auch bisweilen beim kongenital-familiären Typ zu schweren Zustandsverschlechterungen. Über die Pathogenese des hämolytischen Ikterus besteht noch keine absolut sichere Kenntnis, allein die Erfolge der Splenektomie machen es wahrscheinlich, daß die Milz selbst aktiv zur Entstehung des Krankheitsbildes beiträgt, vielleicht in Form einer Hyperfunktion der in ihr enthaltenen reticuloendothelialen Elemente. The-

rapeutisch kommt für die kongenital-familiäre Form nur bei entsprechender Indikation (Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Zunahme des Milztumors usw.), bei der erworbenen Form auf jeden Fall die Splenektomie in Frage, die meist eine klinische Heilung gewährleistet.

Literaturverzeichnis.

Aschoff, L: Pathol. Anst. 5. Aufl. 1921.

De la Camp, O.: Überreizung, Lähmung und Ausschaltung der Milzfunktion. Arch. f. klin. Chir. 1923.

Eppinger und Ranzi: Die Hepatolienalen Erkrankungen. Enzyklopädie der klin. Medizin 1926.

Gerhard: Beiträge zur Lehre vom hämolytischen Ikterus, Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie 1919, Bd. 130.

Graf: Zur Therapie des hämolytischen Ikterus, Zeitschr. f. Chir. 1914, Bd. 130.

Groß: Der ämolytische Ikterus, Med. Klin. 1920.

Grote: Beiträge zur Frage der akuten und chronischen hämolytischen Anaemie mit Ikterus, Zeitschr. f. klin. Medizin 1918, Bd. 86.

Hattesen: Die Familie Röschmann, ein Beitrag zum erblichen hämolytischen Ikterus Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie, 1924, Bd. 37.

Heinecke: Chirurgie der Milz, i. prakt. Handb. f. Chir. Bd. 3, 1923.

Kaznelson: Zur Indikation der Milzexstirpation. Med. Klin. 1921.

„ Essigsäurevergiftung mit Ikterua. Med. Klinik 1920.

Lewin: Zur Entstehung des erworbenen hämolytischen Ikterus. Deutsche Med. Wo. 1920.

Maas: Hämolytischer Ikterus oder perniziöse Anaemie? Mitteil. aus dem Grenzgeb. der Med. und Chir. 1924, Bd. 38.

Mühsam: Die Blutkrankheiten und ihre chir. Behandlung, deutsche med. Wochenschrift 1914.

Nägeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1923.

Naunyn: Über Ikterus und seine Beziehungen zu den Cholangien, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1918/19 Bd. 31.

Rosin: Ikterus hämolitikus. Ergebnisse d. ges. Madizin 1920, Bd. 1.

Sauer: Über den kongenitalen hämolyt. Ikterus und die Erfolge der Milzexstirpation, Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Medizin u. Chir. 1920 Bd. 32.

Seyderhelm: Diagnostik und Therapie des hämolytischen Ikterus, deusche med. Wochenschrift 1924.

Schminke: Über die normale und pathologische Phisiologie der Milz, Münch. med. Wo. 1916.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn *Geh. Rat Prof. Dr. Enderlen* für die freundliche Überlassung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, *Gustav Picard*, bin geboren zu Sontheim a. N. am 15. Febr. 1904 als Sohn des dortigen Ortsarztes Dr. med. Julius Picard.

Meine Schulausbildung erhielt ich auf dem Karls-Gymnasium zu Heilbronn. Im März 1922 bestand ich daselbst die Reifeprüfung. Im Sommersemester 1922 bezog ich als Student der Medizin die Universität München und verblieb hier nach bestandenem medizinischen Vorexamen (Sommersemester 1924) bis zu meinem zweiten klinischen Semester (Sommersemester 1925). Im Wintersemester 1925/26 besuchte ich die Universität Heidelberg, wo ich mich auch dem medizinischen Staatsexamen unterzog.

Gustav Picard.